Aus der Chirurgisch-poliklinischen Abteilung
des Zahnärztlichen Institutes der Universität Bern
[LEITER: PROF. DR. A. OTT]
und dem Forschungsinstitut der Dr. A. Wander A.G., Bern
[LEITER: PD DR. G. SCHÖNHOLZER]

EXPERIMENTELLE PRÜFUNG VERSCHIEDENER SORBACELIMPRÄGNATIONEN IM HINBLICK AUF DIE VERWENDUNG IN DER ZAHNHEILKUNDE

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern

vorgelegt von Eduard Herzog

von Olten SO

Buchdruckerei Benteli AG · Bern · 1956

Aus der Chirurgisch-poliklinischen Abteilung
des Zahnärztlichen Institutes der Universität Bern
[LEITER: PROF. DR. A. OTT]
und dem Forschungsinstitut der Dr. A. Wander A.G., Bern
[LEITER: PD DR. G. SCHÖNHOLZER]

EXPERIMENTELLE PRÜFUNG VERSCHIEDENER SORBACELIMPRÄGNATIONEN IM HINBLICK AUF DIE VERWENDUNG IN DER ZAHNHEILKUNDE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern
vorgelegt von Eduard Herzog
von Olten SO

Buchdruckerei Benteli AG · Bern · 1956

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag

des Herrn Prof. Dr. A. Ott zum Druck als Dissertation genehmigt

Bern, den 17. Dezember 1955

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. W. Wilbrandt

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PRINTED IN SWITZERLAND

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung 4

A. Übersicht 5

I. Die resorbierbaren Tamponadematerialien 5
II. Oxyzellulose – ein resorbierbares Tamponadematerial . . 8
III. Sorbacel – eine neutralisierte Oxyzellulose 11
a. Allgemeines 11
b. Chemische und physikalische Daten 12
c. Bakteriologie 12
d. Pharmakologie 13
e. Klinik 14
ea. Allgemeine Verwendung 14
eb. Über Beobachtungen, die bei der zahnärztlichen Anwendung des einfachen Sorbacels gemacht worden sind 14

B. Ein auch für die zahnärztliche Anwendung geeignetes Sorbacelpräparat 16
I. Problemstellung 16
II. Die Frage der Zusätze 16
a. Die von einem Zusatz geforderten Eigenschaften . . . 16
b. Die zu unseren Versuchen herangezogenen Zusätze . . 17
III. Die Frage der pharmakologischen Prüfung resorbierbarer Tamponadematerialien 20
a. Allgemeines 20
b. Prüfung auf lokale Verträglichkeit 21
c. Resorptionsversuch 22
d. Hämostaseversuch 22
IV. Ergebnisse von experimentellen Prüfungen einiger Sorbacelimprägnationen 23
V. Bewertung der Versuchsergebnisse 26

C. Zusammenfassung 28

D. Literaturverzeichnis 29

Mit der neutralisierten Oxyzellulose «Sorbacel» wurden bisher in der Zahnheilkunde eher ungünstige Erfahrungen gemacht. Alveolen, die mit dem Präparat versorgt wurden, zeigten nach kurzer Zeit das Bild des sog. Dry-socket, während mit Sorbacel ausgestopfte Knochendefekte bei Zahnzystenoperationen sich rasch infizierten, so daß die primäre Schließung unmöglich war. Es stellte sich die Frage nach einem geeigneten Infektionsschutz, was zur vorliegenden experimentellen Arbeit Anlaß gab.

In einer Übersicht wird vorerst über resorbierbare Tamponadematerialien berichtet, anschließend werden im Teil B die eigenen Arbeiten besprochen und im Teil C deren Ergebnisse zusammengefaßt.

A. ÜBERSICHT

I. DIE RESORBIERBAREN TAMPONADEMATERIALIEN

Zur Beherrschung von Sickerblutungen sowie von Blutungen aus kleineren Gefäßen hat sich die Tamponade mit Recht durchgesetzt. Diese Methode der Blutstillung kann durch Zusatz gerinnungsfördernder Stoffe noch verbessert werden. Thrombokinase und Thrombin sind solche Substanzen. Die Thrombokinase ist ein intrazellulär vorhandenes Phospholipoid, welches, freigesetzt, das in Blutplasma und Lymphe gelöste Prothrombin in Thrombin überführt, das dann seinerseits Fibrinogen zum festen Fibrin werden läßt. Das von FONIO (1) 1913 eingeführte Coagulen ist aus Blutblättchen extrahierte Thrombokinase. Andere Autoren benutzten Extrakte aus Lungen- oder Hirnzellen (LIGHT 2).

Thrombin hat gegenüber Thrombokinase die Vorteile des noch rascheren Eintritts der blutstillenden Wirkung und eines unmittelbareren physiologischen Angriffspunktes (TIDRICK 3). Deshalb begann es die Thrombokinaseprodukte in dem Moment zu verdrängen, wo es gelungen war, Thrombin in genügender Reinheit herzustellen. In den angelsächsischen Ländern war man Ende des Zweiten Weltkrieges bereits so weit (LIGHT 2, MATTHES 4). Thrombin ist zur lokalen Blutstillung immer geeignet, so lange keine Störung in der Fibrinogenbildung vorliegt. Nachteilig bei der alleinigen Anwendung von Thrombin ist aber, daß das pulverförmige oder flüssige Präparat samt den ersten sich bildenden Koagula schon von einem schwachen Blutstrom weggeschwemmt werden kann (PUTNAM 5, TIDRICK 3, LIGHT 2, UMBACH 6, LESSER 7).

Es erhebt sich die Frage nach einem geeigneten Träger: Werden mit Thrombin getränkte, gewöhnliche Tupfer benützt, so können wohl die meisten Blutungen sofort gestoppt werden, aber bei der unumgänglichen Entfernung des Tupfers wird die Wunde oft aufgerissen, so daß die Hämorrhagie von neuem einsetzt (PUTNAM 5, LESSER 7). Zudem ist die primäre Schließung der Wunde verunmöglicht, und aufkommende, infektiös-entzündliche Vorgänge bleiben häufig durch Tampons versteckt (TIDRICK 3, FRANTZ und LATTES 8). So schaute man sich nach geeigneten resorbierbaren Tamponmaterialien um, die nicht entfernt werden müssen.

Die Möglichkeit der Isolierung von Fibrin und Thrombin aus dem menschlichen Blutplasma führte zu neuen Materialien für die Chirurgie. Das Wichtigste davon war der noch während des Zweiten Weltkrieges

entstandene Fibrinschaum (INGRAHAM und BAILEY 9, 10, 11). Er wird hergestellt, indem zu Schaum geschlagenes Fibrinogen durch Zufügen von Thrombin gefällt, sterilisiert und getrocknet wird (LESSER 7). Es entsteht ein mit honigwabenartigen Poren verschiedener Größe durchsetzter spröder und federleichter Schwamm, dessen Netzwerk gröber ist als dasjenige eines Blutkoagulums (INGRAHAM und BAILEY 11). Da der Fibrinschaum allein nur geringe hämostatische Eigenschaften besitzt, muß er vor Gebrauch in mit physiologischer Kochsalzlösung frisch zubereitetem Thrombin getränkt werden und ist nun in gummiartigem und geschrumpftem Zustand zur Verwendung bereit. Die Gewebereaktion ist sehr schwach und in klinischer Hinsicht zu vernachlässigen (INGRAHAM und BAILEY 9), die Resorption erfolgt innert ein bis vier Wochen. Auch in der Zahnheilkunde wurde der Fibrinschaum schon mit Erfolg zur Stoppung hartnäkkiger Blutungen nach Extraktionen verwendet und hervorgehoben, daß die Heilungsvorgänge dadurch weder im günstigen, noch im ungünstigen Sinn beeinflußt wurden (GWINN et al. 12, MITCHELL 13). Da die physikalischen Eigenschaften im Vergleich zu anderen resorbierbaren Materialien nicht besonders günstig sind, die Handhabung durch den notwendigen Thrombinzusatz relativ umständlich und die Anwendung stärkeren Druckes nicht möglich ist, und weil man zur Herstellung auf menschliches Plasma angewiesen ist, begann man nach resorbierbaren Tamponadematerialien Ausschau zu halten, deren Ausgangsmaterial leichter zu gewinnen und die einfacher herzustellen, zäher, saugfähiger und besser zu handhaben sind (GWINN et al. 12, KUHLENDAHL und HENSELL 14, LESSER 7).

Zu ihnen gehört der 1944 von CORREL und WISE (15) geschaffene Gelatineschwamm. Er läßt sich in beliebiger Form, Größe und Menge herstellen, indem eine speziell präparierte Gelatinelösung zu Schaum geschlagen, getrocknet und sterilisiert wird. Es entsteht ein zähes, weißliches, poröses Material mit einem spezifischen Gewicht von weniger als 10 mg/ccm, das selbst intensiver, mechanischer Bearbeitung standhält und das 45–50fache des Eigengewichtes an Wasser oder Blut aufzunehmen vermag, dabei weich und formbar wird, ohne sich aufzulösen (CORREL und WISE 15, LIGHT und PRENTICE 16). Der Gelatineschwamm ist reich an Glykokoll, Prolin und Arginin, aber arm an Aminosäuren mit aromatischen Radikalen, die als Ursache anaphylaktischer Erscheinungen angesehen werden; Gelatine ist dehalb ungiftig, führt nicht zu Anaphylaxie und ist nicht Spezies-spezifisch, sie ist ein Universalprotein (CORREL und WISE 15, LIGHT 2). Die Gewebeverträglichkeit ist so gut wie beim

Fibrinschaum (Lesser 7), und die Resorptionszeit im Muskel der Ratte beträgt ca. 30 Tage, während der Fibrinschaum unter gleichen Bedingungen erst nach 50 Tagen resorbiert wurde (Correl und Wise 15). Auch ohne Thrombinzusatz ist die hämostatische Wirkung sehr gut, so daß der Gelatineschwamm ohne weiteres trocken verwendet werden kann, was die Handhabung vereinfacht. (Umbach und Hummel 6, Bumiller 22, Ganns 23, Heuser und Ganns 24, Gueukdjian 17, Jenkins et al. 18, 19, 20, Gwinn et al. 21). Immerhin ist es gelegentlich vorteilhaft, das Material – besonders bei pathologischen Veränderungen des Gerinnungssystems oder bei sehr starken Blutungen – mit Thrombin zu beschicken, dessen Aktivität erhalten bleibt (Fischer und Woehlisch 25, Kuhlendahl und Hensell 26, Correl und Wise 27, Olwin und Wahl 28, Lesser 7, Tidrick 3). Auch mit antibakteriellen Zusätzen läßt sich der Gelatineschwamm nötigenfalls versehen, ohne daß er deren Wirksamkeit beeinträchtigt (Scholz 29, Ganns 23, Heuser 24). Im Handel befinden sich speziell für die zahnärztliche Verwendung hergerichtete thymolhaltige oder mit Argentum colloidale imprägnierte Gelatinetampons (Heuser und Ganns 24). Es sind sowohl formalindenaturierte, wasserunlösliche (z.B. Spongioprot Mack), als auch native Gelatineschwammpräparate (z.B. Gelfoam, Topostasinstäbchen) erhältlich. Die denaturierte Gelatine hat den Vorteil, daß sie etwas besser zu handhaben ist als die native, hingegen geht die Resorption der denaturierten Gelatine etwas langsamer vor sich, was auf den Formalingehalt zurückgeführt wird, und die Bindegewebereaktion ist etwas stärker als bei nativen Präparaten (Umbach und Hummel 6).

Neben diesen resorbierbaren Proteinpräparaten gibt es eine Gruppe kohlehydratartiger resorbierbarer Tamponmaterialien – Alginate, Stärkeschwamm und Oxyzellulose –, von denen nur die Oxyzellulose größere Bedeutung erlangt hat. Da die Oxyzellulose die Grundlage des Sorbacels darstellt, wird sie in einem gesonderten Abschnitt besprochen werden.

Die resorbierbaren Alginatmaterialien werden in Form von Gaze, Watte oder Puder hergestellt und haben gegenüber den übrigen resorbierbaren blutstillenden Produkten den Vorteil der Sterilisierbarkeit im Autoklaven. Sie bestehen aus dem Ca-Salz der Alginsäure, einem Polymer der d-Mannuronsäure. Die Alginsäure hat zelluloseähnliche Struktur und ist wasserunlöslich im Gegensatz zu einigen ihrer anorganischen und organischen Salze (Blaine 30, 122). Obwohl das Alginatmaterial in der Zahnheilkunde zur Blutstillung nach Extraktionen sowie als Penicillinträger zur Behandlung infizierter Alveolen angeblich mit Erfolg verwendet wor-

den ist (Rumble und Eng 31, Smith 32), werden ihm bedenkliche toxische Eigenschaften nachgesagt (Frantz 33, Chenoweth 34). Zudem sei der hämostatische Effekt sehr gering, so daß das Material für chirurgische Zwecke unbrauchbar ist (Frantz 33).

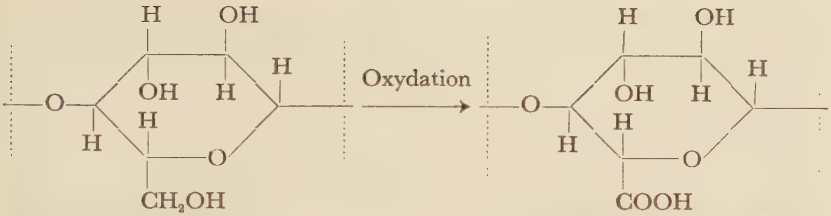
«Seit an Stelle von Talkum als Puderunterlage resorbierbarer Stärkepuder in der Chirurgie Anwendung findet, lag der Gedanke an die Entwicklung eines resorbierbaren Stärkeschwammes nahe» (Ganns 23). Das Material läßt sich im Autoklaven sterilisieren, wird vom Gewebe gut vertragen und soll als Träger antibakterieller Zusätze geeignet sein (Bice et al. 35). Hingegen ist der Stärkeschwamm noch sehr bröckelig und strukturlos, kann aber, wenn verbessert, vielleicht einmal brauchbarer werden (Light 2).

In jüngster Zeit ist in Deutschland von einem watteartigen, resorbierbaren, synthetischen Polivinylpyrrolidonpräparat die Rede, dessen blutstillender Effekt jenem der Oxyzellulose- und Gelatinematerialien ebenbürtig und dessen Verträglichkeit und Resorption gut sein sollen; wegen der enormen Klebrigkeit und Zerfließbarkeit sei das Material sehr schwierig zu handhaben und daher in seiner heutigen Form noch kaum verwendbar (Umbach und Hummel 6).

II. OXYZELLULOSE

EIN RESORBIERBARES TAMPONADEMATERIAL

Die Geschichte der Oxyzellulose reicht ins Jahr 1873 zurück, als der französische Chemiker Jeanmaire (36) die Feststellung machte, daß mit Chromsäure oder ähnlichen Oxydationsmitteln oxydierte Baumwolle an mechanischer Festigkeit verliert und im alkalischen Milieu löslich wird. Dennoch dauerte es bis ins Jahr 1942, als es Yackel und Kenyon (37) und Unruh und Kenyon (38) von der Eastman-Kodak-Co. gelang, durch Oxydation von Baumwolle mit Stickstoffdioxyd eine physikalisch hochwertige und chemisch homogene Oxyzellulose zu erzeugen. Die Autoren zeigten, daß N_2O_4 selektiv die primäre Hydroxylgruppe der einzelnen Anhydroglukosebausteine in Carboxylgruppen umwandelt.



Anhydroglukosebausteine der Zellulose

Anhydroglukuronsäurebausteine der Oxyzellulose

Die Anhydroglukose wird dadurch in ihre Anhydroglukuronsäure übergeführt. Auf die in der Oxyzellulose enthaltenen Carboxylgruppen lassen unter anderem folgende Eigenschaften schließen:

1. Affinität zu basischen Farbstoffen, z. B. Methylenblau, dessen Absorption eine Funktion des Carboxylgehaltes ist;
2. Die Löslichkeit in verdünnter, wäßriger Alkalilauge;
3. Oxyzellulose verdrängt eine schwächere Säure wie z. B. Essigsäure aus ihrem Salz.

Der Carboxylgehalt einer maximal oxydierten Oxyzellulose von 25,3 % des Molgewichtes stimmt ungefähr überein mit den Werten, die für ein nur aus Anhydroglukuronsäure aufgebautes Material errechnet worden sind, während Oxyzellulose mit einem COOH-Gehalt von weniger als 25 % noch unveränderte Anhydroglukose enthält.

Oxyzellulose mit hohem Carboxylgehalt (25 %) ist spröde, glänzig, leicht zerreißbar, in Alkalien gut löslich und zeigt im Implantationsversuch eine intensive, gewebereizende Wirkung (Frantz 39). Andererseits ist Material mit einem Carboxylgehalt von weniger als 13 % äußerlich kaum mehr vom Ausgangsprodukt zu unterscheiden, und unlöslich in 2 %iger NaOH (Yackel und Kenyon 37). Oxyzellulosepräparate mit einem mittleren Carboxylgehalt von ca. 15 % haben den Vorzug einer vom Ausgangsprodukt nicht sehr verschiedenen Beschaffenheit bei guter Gewebeverträglichkeit und genügender Löslichkeit in Alkalien. So dürfte der optimale und bei den meisten Oxyzellulosepräparaten übliche Carboxylgehalt zwischen 14 und etwa 17 % liegen (Seegers und Doub 40). Das pH dieser Produkte liegt unter 4,3, dem Inaktivierungspunkt für Thrombin, während die Zerreißfestigkeit etwas geringer ist wie die des Ausgangsproduktes (Seegers und Doub 40, Olwin und Wahl 28).

Da sich Oxyzellulose weder im Autoklaven noch in kochendem Wasser sterilisieren läßt (Frantz und Lattes 8, Frantz 39, Lesser 7), wird sie in steriler Form in den Handel gebracht. Von dem zur Sterilisation ver-

wendeten Formaldehyd dürfen im Endprodukt höchstens noch 0,5 % (Gew.) enthalten sein (JADA [Editorial] 41, GANNS 23). Der von der Oxydation mit NO_2 herrührende Stickstoffgehalt soll 0,5 % nicht übersteigen (JADA [Editorial] 41).

Weil das Material in alkalischem Milieu löslich ist, lag es nahe zu vermuten, daß es sich im schwach alkalischen Saft ungeschädigter Gewebe ebenfalls verflüssigt. Man begann Oxyzellulose in verschiedene Gewebe des tierischen Organismus zu implantieren und stellte fest, daß das Material tatsächlich resorbiert wird, ohne das Gewebe zu schädigen (FRANTZ und LATTES 8, FRANTZ 39, FRANTZ und CLARK 42).

Die Resorptionszeit subkutan implantierter trockener Oxyzellulose betrug bei der Ratte 1–4 Tage, während das blutdurchtränkte Material erst nach 30 Tagen resorbiert wurde. Denn Blut stellt ein zusätzlich zu resorbierender Körper dar, der die Resorptionszeit verlängert (FRANTZ und CLARK 42).

Die Gewebeverträglichkeit der Oxyzellulose wird als gut und den Gelatineschwamm- und Fibrinschaumpräparaten ebenbürtig bezeichnet (FRANTZ und LATTES 8, FRANTZ 39, FRANTZ und CLARK 42, GUEUKDJIAN 17, INGRAHAM und BAILEY 9, 10), was jedoch nicht unwidersprochen blieb (UMBACH und HUMMEL 6, TIDRICK 3, NATHAN 43, HOLLBERG 44). An Hand von Versuchen am empfindlichen Kaninchenohr stellten wir fest, daß Oxyzellulose immer zur Nekrose der betroffenen Gewebe führt, während neutralisierte Oxyzellulose (Sorbacel) oder Gelatineschwamm lediglich eine vorübergehende entzündliche Reaktion auslösen. Klinischerseits wurde von HOLLBERG (44) über Nekrosen der Nasenhöhlenmukosa nach Tamponade mit Oxyzellulose berichtet.

Auch andere Nachteile der Oxyzellulose scheinen sich aus ihrem Säurecharakter herzuleiten: Die Epithelisierung von Wunden (FRANTZ und LATTES 8) sowie Callusbildung und Ossifikation bei Frakturen (LATTES und FRANTZ 45) werden verzögert und das unter 4,3 liegende pH inaktiviert sowohl Thrombin, als auch Penicillin (FISCHER und WOHLISCH 25, GANNS 23, SEEGERS und DOUB 40, CORREL und WISE 27, OLWIN und WAHL 28). Aus diesen Gründen wurde versucht, Oxyzellulose mit Lösungen von $NaHCO_3$, Na-Oxalat, Na-Citrat, Na-Azetat, Glyzerin oder Imidazol abzupuffern (OLWIN und WAHL 28), doch führte eine genügende Pufferung stets zum Zerfall des Materials.

Da der Oxyzellulose an sich eine starke hämostatische Wirkung innewohnt (FISH 46, FRANTZ und CLARK 42, GWINN et al. 47, UMBACH und HUMMEL 6), ist der Ausfall des Thrombins ohne besondere Bedeutung. Der

blutstillende Effekt von Oxyzellulose ist sogar am größten bei trockener Anwendung (JADA [Editorial] 41).

Hingegen wurde der weit bedeutungsvollere Wirkungsverlust des Penicillins durch Verwendung anderer antibakterieller Substanzen wie Sulfonamide und Gramicidin, wettzumachen versucht (PUTNAM 5, GWINN et al. 47).

Die Toxizität der Oxyzellulose ist auffallend gering, und die beim Abbau entstandenen löslichen Bruchstücke werden mit dem Harn ausgeschieden, ohne am Kohlehydratstoffwechsel teilzunehmen (CHENOWETH 34, EICHENBERGER 48, MAKOWSKY und KNOBLAUCH 49).

Aus vergleichenden klinischen und experimentellen Arbeiten geht hervor, daß Oxyzellulose im Vergleich zu anderen resorbierbaren Materialien sehr gute mechanische Eigenschaften aufweist und leicht zu handhaben ist (UMBACH und HUMMEL 6, FISH 46).

Von klinischer Seite wurde über gute Erfahrungen mit Oxyzellulose berichtet. Das Material wurde in der Urologie (FISH 46), der Neurochirurgie (PUTNAM 5), der Ohren-, Nasen-, Halschirurgie (RAYMOND und TROTOT 50, CRONKITE 51, WOODWARD 52), der Bauchchirurgie (ANDERSON 53, ANDERSON und INTYRE 54) und der Stomatologie nach Extraktionen bei Fällen von Leukämie, Anämie, Hämophilie und Nachblutungen sowie nach Läsionen der Gingiva (NATHAN 43, GWINN et al. 47, MAETH 55) mit Erfolg zur Blutstillung verwendet, während es in der Knochenchirurgie die Callusbildung verzögert und deshalb nur teilweise befriedigt (BUCHMANN und BLAIR 56, LATTES und FRANTZ 45).

III. SORBACEL – EINE NEUTRALISIERTE OXYZELLULOSE

a. Allgemeines

Die Nachteile der zur Blutstillung sehr geeigneten und leicht zu handhabenden Oxyzellulose ergeben sich aus ihrem Säurecharakter: Inaktivierung von Thrombin und säureempfindlichen Antibiotika; Verzögerung der Epithelisierung von Wunden und der Callusbildung bei Frakturen, Gewebsschädigungen und Nekrosen.

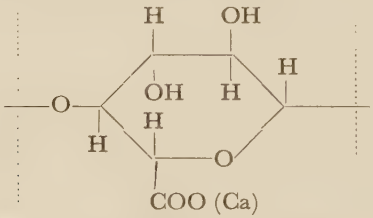
Der von den Firmen Wander und Hartmann herausgebrachte resorbierbare Mull «Sorbacel» stellt hier einen Fortschritt dar. Es handelt sich dabei um eine mit Ca neutralisierte Oxyzellulose. Die Vorteile gegenüber gewöhnlichen Oxyzellulosepräparaten sind offensichtlich: Sorbacel

beeinträchtigt die Wirkung säureempfindlicher Antibiotika nicht, und Thrombin wird durch Sorbacel nur langsam inaktiviert. Die lokale Gewebeverträglichkeit ist besser, denn Nekrosen wurden im vergleichenden Experiment wohl durch Oxyzellulose, nicht aber durch Sorbacel erzeugt. Auch hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften ist das Sorbacel der gewöhnlichen Oxyzellulose sehr deutlich überlegen.

b. Chemische und physikalische Daten

Sorbacel ist Oxyzellulose mit einem Carboxylgehalt von 15–16 % gewichtsmäßig, entsprechend der Carboxylierung von ca. 60–70 % aller primären Hydroxylgruppen der Glukoseeinheiten. Hiervon liegen nicht mehr als 0,5 % als freies Carboxyl vor, der Rest ist mit Ca neutralisiert, entsprechend ca. 6,5 % Ca gewichtsmäßig. Das pH liegt etwas über 4,5.

Konstitutionsformel
(Bruttoformel kann nicht festgestellt werden)



Sorbacel wird aus Baumwolle hergestellt, die lufttrocken im Kreisprozeß mit gasförmigem N_2O_4 bei 25 Grad C während ca. 7 Stunden durchströmt, anschließend gelüftet, im Ca-Azetatbad neutralisiert, wieder ausgewaschen und getrocknet wird.

Lufttrockene Sorbacelgaze enthält 15–20 % Feuchtigkeit. Sie ist gegen Feuchtigkeit, Licht, Sauerstoff und Wärme empfindlich. Bei kühler Lagerung beträgt die Haltbarkeit mindestens ein Jahr. Im Griff ist Sorbacel etwas fester als das Ausgangsmaterial. Die Reißfestigkeit beträgt ca. 70 % von derjenigen des Ausgangsmaterials und, die Benetzbarkeit des Sorbacels ist gegenüber unbehandelter Baumwolle deutlich verringert.

c. Bakteriologie

Sorbacel ist bakteriologisch sozusagen indifferent: Es wirkt weder fördernd noch besonders hemmend auf das Bakterienwachstum. Auch die

zur Blaufärbung der Gaze verwendeten Zusätze Methylenblau und Methylviolett haben keine nennenswerte bakteriostatische Wirkung.

d. Pharmakologie

Die Resorption von Sorbacel erfolgt durch Depolymerisation der an den durch die Oxydation entstandenen Fehlstellen auseinanderbrechenden Zellulosefadenmoleküle. Diese Spaltprodukte werden durch die Nieren ausgeschieden, ohne am Kohlenhydratstoffwechsel teilzunehmen.

Bei trockener und blutfreier subkutaner Implantation an jungen Ratten war Sorbacel nach 1–2 Tagen glatt und reaktionslos resorbiert. Nach Untersuchungen von Makowsky und Knoblauch (49) wurde das Material bei blutfreier Implantation in das Unterhaut- oder Muskelgewebe des Kaninchens nach 4 Tagen, in serösen und synovialen Höhlen nach 8 Tagen völlig resorbiert, während an Blutungsherden die Resorption um das Doppelte bis Dreifache verzögert war. Die Resorptionsgeschwindigkeit hängt von der Art des resorbierenden Gewebes und insbesondere vom Grad der Blutdurchtränkung der Kompresse ab. Verlängert ist die Resorptionszeit in grob infiziertem Gewebe, besonders im Stadium massiver Leukozyteneinwanderung, wie die Autoren an mit Esch. Coli oder Staphylokokken beimpften Implantationswunden nachweisen konnten. Eine ungünstige Beeinflussung des Infektionsablaufes durch die Kompresse konnte dabei nicht beobachtet werden.

Lokale Verträglichkeit: Bei der raschen Resorption aus blutfreiem, subkutanem Gebiet beobachteten Makowsky und Knoblauch (49) und Knoblauch (57) am Kaninchen eine leichte Hyperämisierung. Nach Einlegen einer großen Sorbacelkompresse in die freie Bauch- und Brusthöhle des Kaninchens konnten die Autoren weder am Peritonäum noch an der Pleura Adhäsionen oder Auflagerungen feststellen. Auch von anderer Seite wurde die gute Gewebeverträglichkeit hervorgehoben. Über eigene, nach besonderer Methode durchgeführte Experimente zur Prüfung der Gewebeverträglichkeit wird weiter unten berichtet.

Der blutstillende Effekt des auf die verletzte Milzpulpa der Ratte aufgelegten Sorbacels ist jenem einer nicht neutralisierten Oxyzellulose mindestens ebenbürtig und stellt sich nach etwa 10 mal kürzerer Zeit ein, als bei gewöhnlicher Verbandgaze.

Die akute Toxizität einer 20 %igen Lösung von Sorbacel-Na-Salz i. v. beträgt 4,5 g/kg Maus. Da die lokale Anwendung beliebig großer Mengen Sorbacel keine pathologischen Befunde zeitigte, kann das Produkt

nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse als weitgehend unschädlich und untoxisch bezeichnet werden. Allergien oder eine Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels durch die resorbierten Abbauprodukte wurden nie beobachtet.

e. Klinik

ea. Allgemeine Verwendung

Die guten pharmakologischen Eigenschaften des Sorbacels werden von klinischer Seite bestätigt. Sorbacel wird von allen Geweben mit Ausnahme von Knochen und Knorpel gut vertragen und resorbiert, zeichnet sich durch seine starke hämostatische Wirkung aus, ist dank der gazeartigen Beschaffenheit von besonderer Handlichkeit im Gebrauch und läßt sich mit verschiedenen antibakteriellen Zusätzen kombinieren. Es erfüllt also die von den Chirurgen an ein resorbierbares Material gestellten Anforderungen nahezu. Es wurde mit Erfolg verwendet in der Urologie (Hertz de Benedetti 121, Musiani 58, Giordano und Rigotti 59, Rehn 60, Wolf 61, Belot 62, Bauer 63), Otorhinolaryngologie (Weichmann 63a, Makowsky und Knoblauch 49) sowie bei Eingriffen am Magendarmtrakt und Abdomen (Vigoni 64, Rehn 60, Makowsky und Knoblauch 49).

eb. Über Beobachtungen, die bei der zahnärztlichen Anwendung des einfachen Sorbacels gemacht worden sind

Sorbacel ist ein zuverlässiges und praktisches Hämostatikum, vor allem, wenn es zur Stoppung kleinerer Blutungen aus der verletzten Gingiva benützt wird. In diesen Fällen erwies sich das mit einem Watte- oder Gazebausch gegen die blutende Stelle angedrückte und dann während ca. einer Minute dort belassene Sorbacel als wirksamer und sehr praktischer Blutstiller, entwickelt es doch keinen störenden Schaum wie das übliche Wasserstoffsuperoxyd und läuft wegen seiner besonderen Beschaffenheit nicht Gefahr, vom Bohrer mitgerissen zu werden, wie ein Wattebausch.

In der zahnärztlichen Chirurgie – besonders nach Extraktionen zur Tamponade der Zahnalveolen verwendet – führte jedoch das Sorbacel gehäuft zu Nachschmerzen und zur Entstehung des Dry-socket. Wurde bei Zahnzystenoperationen der entstandene Knochenraum mit Sorbacel locker ausgefüllt und mit dichter Naht geschlossen, so stellten sich bald schmerzhafte, den Heilungsablauf verzögernde, entzündliche Reaktionen ein. Zwischenfälle wurden ebenfalls bei der Applikation der Gaze in

mehr oder weniger blanken Nasennebenhöhlen beobachtet. Offenbar ist also das Sorbacel in der vorliegenden Form für die Verwendung in Knochenhöhlen wenig geeignet. Dies bedeutet eine Beschränkung in der Verwendbarkeit des Sorbacels. Man begann sich mit der Frage eines Zusatzes zu beschäftigen, der das Präparat auch für die Anwendung in Knochenhöhlen brauchbar machen könnte.

Klinisch befriedigende Resultate sind bereits mit Jodoform-Sorbacel erzielt worden (Diradourian 65).

B. EIN AUCH FÜR DIE ZAHNÄRZTLICHE ANWENDUNG GEEIGNETES SORBACELPRÄPARAT

I. PROBLEMSTELLUNG

Da den nach Anwendung von Sorbacel in septischen Knochenräumen – wie ausgekratzte Zahnzysten, Kieferhöhlen und Alveolen – auftretenden Komplikationen Vorgänge infektiöser Natur zugrunde liegen, stellte sich vor allem das Problem eines geeigneten Infektionsschutzes. Um die Handhabung des Präparates nicht zu komplizieren, lag der Gedanke nahe, Sorbacel bereits fabrikationsmäßig mit einem oder mehreren geeigneten antibakteriellen Zusätzen zu versehen.

Mehrere solcher Sorbacelimprägnationen sollten experimentell auf eine eventuelle Eignung geprüft werden. Ein mit entsprechenden infektionshemmenden Medikamenten imprägniertes Sorbacelpräparat könnte vielleicht als antibakteriell und hämostatisch wirkendes Material von weiterem chirurgischen Interesse nützlich werden.

II. DIE FRAGE DER ZUSÄTZE

a. Die von einem Zusatz geforderten Eigenschaften

Die Frage der Zugabe eines besonderen Anästhetikums wurde zuerst erwogen, dann aber fallen gelassen, weil das Phänomen des Schmerzes, der Art des Medikamentes entsprechend, vor allem kausal und nicht symptomatisch angegangen werden sollte.

Ein idealer infektionshemmender Zusatz zum Sorbacel müßte folgenden Anforderungen entsprechen:

1. Optimales Wirkungsspektrum.
2. Die antibakterielle Wirkung des Wirkstoffs darf durch die Kombination mit Sorbacel nicht beeinträchtigt werden.
3. Gute lokale Gewebeverträglichkeit.
4. Antibakterielle Wirkung oder andere erwünschte Eigenschaften des Zusatzes sollen durch Blut- oder Gewebesäfte, Speichel und lösliche

Bestandteile der Nahrung und Mundpflegemittel nicht in ungünstigem Sinne beeinflußt werden.

5. Depotwirkung: Aufrechterhaltung einer wirksamen Konzentration während genügend langer Zeit im Bereich der lokalen Anwendung.
6. Keine toxischen oder sensibilierenden Eigenschaften.
7. Mit dem Zusatz imprägniertes Sorbacel soll mindestens gleich günstige hämostatische und mechanisch-physikalische Eigenschaften aufweisen und gleich gut resorbiert werden wie blankes Sorbacel.
8. Die lokalen Vorgänge der Infektionsabwehr sollen möglichst nicht beeinträchtigt werden.
9. Stark störende Geschmacksempfindungen sollen möglichst nicht auftreten.
10. Die Haltbarkeit des imprägnierten Sorbacels – voll erhaltene Wirksamkeit des Zusatzes inbegriffen – soll jener des einfachen Sorbacels ebenbürtig sein.

b. Die zu unseren Versuchen herangezogenen Zusätze

Auf Versuche mit Kombinationen mehrerer antibakterieller Wirkstoffe sollte der sich ergebenden komplizierten und wenig übersichtlichen Verhältnisse wegen so lange verzichtet werden, als die Möglichkeit bestand, das Ziel mit einem einzigen Zusatz zu erreichen (Bliss und Long 66, Dowling und Lepper 67, Jawetz und Gunnison 68, Powell und Culbertson 69, Fust 70).

Penicillin kam folgender unerwünschter Eigenschaften wegen für unsere Versuche nicht in Frage: Hohe Empfindlichkeit gegenüber chemischen oder physikalisch-chemischen Einflüssen (pH), beschränkte Haltbarkeit, Verzögerung der Blutgerinnung, Möglichkeit des Auftretens von Resistenz und Penicillin-Stomatitis.

Folgende Zusätze wurden geprüft: Jodoform, Sulfonamid, Bacitracin, Tyrothricin, Chloromycetin, Furacin und Tween 80.

Jodoform wurde als Vergleichssubstanz mit einbezogen, da bereits günstige klinische Erfahrungen mit einer von Knochenhöhlen gut vertragenen Jodoform-Sorbacelgaze vorlagen (Diradourian 65). Als Nachteil bei der zahnärztlichen Verwendung wurde einzig der mehr von der Umgebung als vom Patienten selbst als unangenehm empfundene Geruch hervorgehoben. Da jedoch überdies die Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht und die mechanischen Eigenschaften des Sorbacels durch das als Binde- und Klebmittel für das Jodoform dienende

Glyzerin deutlich verschlechtert sind, wurden einige neuere Substanzen auf ihre Eignung untersucht und mit Jodoform verglichen.

Sulfonamide wurden geprüft, weil die diesen Verbindungen eigene geringe Löslichkeit in Körpersäften eine durchaus erwünschte, sich eventuell über mehrere Tage erstreckende lokale Depotwirkung erwarten ließ (JAMA [Editorial] 71, Caldwell 72). Es stand uns eine Sulfonamidkombination, enthaltend Sulfadiazin, Sulfacetamid und Sulfomethazin zur Verfügung.

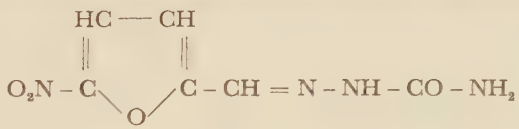
Bacitracin, ein ausschließlich zur lokalen Verwendung geeignetes, gegen viele Gram positive, aber kaum gegen Gram negative Organismen wirksames, jedoch die meisten in der Mundhöhle pathogenen Keime erfassendes und wenig sensibilisierendes Polypeptid (Grossmann und Christian 73, Bruce und Mitchell 74, Levin 75, USNNR 76), das in Verbindung mit einem resorbierbaren Träger in der Zahnheilkunde mit Erfolg verwendet worden ist (Alexander 77), fand unser Interesse und wurde deshalb in die Versuchsreihe mit einbezogen.

Tyrothricin besteht aus den beiden wasserunlöslichen Polypeptiden Gramicidin (Christensen 81, Tishler 82) und Tyrocidin (Hotchkiss und Dubos 78, 79, Hotchkiss 80). Bakteriologisch wirksam ist vor allem das Gramicidin (Foley 83, Hotchkiss und Dubos 78). Das Wirkungsspektrum erstreckt sich auf Gram positive und einige Gram negative Erreger sowie Protozoen (USNNR 84, Reilly 86, Prevot 88, Oestern 85, Spielmann 87, Sevin 89, Vetter 91, Friza 90, Francis 92, Zumkeller 93, Lammers und Sachs 94). Gut sprechen z.B. an: Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, einige Anaerobier und Gram negative Fusiforme; hingegen ist Tyrothricin gegen Esch. coli wenig wirksam. Tyrothricin wird mit gutem Erfolg bei lokalen Infektionen der Mundhöhle verwendet (Vonderbank 95, Freyberger 96, Wuelffing 97, Lammers und Sachs 94, Fabian und Berger 98, Port 99). Auch zur Behandlung chronisch-infektiöser Krankheiten wie Hautulcera (Rankin 100) und chronischer Zystitiden (Vetter 91) erwies sich Tyrothricin als ebenso geeignet wie zur Therapie der Leukorrhoe (Zumkeller 93). Da Tyrothricin überdies die physiologische Antibiose der Mundhöhle nicht störe (Lammers und Sachs 94), wegen der beträchtlichen Teilchengröße von der Wundoberfläche nicht ins Blut gelangen könne (Reilly 86, Friza 90), eine im Vergleich mit Penicillin geringe Latenzzeit aufweise (Spielmann 87), und da bisher keine Sensibilisierungserscheinungen beobachtet wurden, schien uns diese Substanz von ziemlichem Interesse und wurde daher ebenfalls geprüft. Zur Verbesserung der Eigenschaften sei mit Er-

folg das Netzmittel Cetylpyridiniumchlorid zugesetzt, erprobt und kommerziell ausgewertet worden (Spielmann 87, Oestern 85, Vetter 91, Wuelffing 97).

Chloromycetin ist ein zur lokalen (Motti 101) wie zur systematischen Verwendung in gleicher Weise geeignetes Antibiotikum, das mit seinem breiten Wirkungsspektrum sowohl Gram positive, als auch Gram negative Organismen, Rickettsien, einige größere Viren, Entamoeba histolytica sowie verschiedene Spirochätenarten erfaßt (USNNR 102, Blake 103). Das ursprünglich aus Streptomyces venecuelae isolierte Antibiotikum wird heute synthetisch hergestellt. Es ist in Wasser und Alkohol gut löslich, reagiert neutral und ist verhältnismäßig stabil in neutraler oder schwach saurer Lösung (Oxyzellulose!). Da Chloromycetin stark bitter schmeckt, wurde bereits ein geschmackfreies Derivat des Chloromycetins beschrieben, das die gleiche antibiotische Aktivität besitzen soll wie das ursprüngliche Produkt (Taylor 104). Weil es sich dabei um ein Phosphit handelt und Phosphitverbindungen bekanntlich nicht ungefährlich sind, jedenfalls erst nach eingehender pharmakologischer Prüfung in Frage kämen, verwendeten wir bei unseren Versuchen das gewöhnliche Chloromycetin.

Furacin: Bei der Prüfung einiger Furanderivate stellte Dodd (105) im Jahre 1944 fest, daß Verbindungen mit der Nitrogruppe in 5-Stellung eine bakteriostatische Wirkung aufweisen. Unter den geprüften Substanzen befand sich auch das Furacin, ein 5-Nitro-2-furaldehyd-semicarbacon.



Furacin

Das Wirkungsspektrum erstreckt sich auf Gram positive (Mikrokokken, Klostridien, Corynebact. diphth., Mycobact. tubercul., Bac. anthracis) und manche Gram negative Organismen (Esch. coli, Gonococcus Neißeri, Meningokokken) und zwar in vivo wie in vitro, wobei Furacin mit dem Dehydrogenasesystem der Keime interferiert (Krantz 106, Main 107, Green 108, USP 109, USNNR 110, Boehringer 111, Dodd 112). Sulfonamid-, penicillin- oder streptomycinresistent gewordene Stämme sprechen auf Furacin an (Green 113, USNNR 110). Toxizität: DL 50 p.o. = 0,5 g/kg Maus; DL 50 s.c. = 3 g/kg Ratte mit Leber und Nierenschädigungen (Dodd 112, Downing et al. 114). Versuche am Menschen zeigten

eine Verträglichkeit von 4 g während drei Tagen und 1 g täglich während 49 Tagen; immerhin reagierten 20 % der Versuchspersonen mit Nausea. Für eine systematische Anwendung scheint es noch verfrüht, so daß im gegenwärtigen Zeitpunkt die lokale Anwendungsart im Vordergrund steht (Lynch 115, USNNR 110). Lokal reizt Furacin weder Wundflächen noch Haut (Baumann 116, Downing et al. 114), ist für regenerierende Gewebe ungiftig und verzögert die Heilung steriler Wunden nicht (Boehringer 111). Furacin führt weniger häufig zu Überempfindlichkeit als Sulfonamide oder Penicillin (Lynch 115). Es ist ein gelbes, fast geschmackfreies, in Wasser schwer lösliches Pulver, das sich jedoch in Polyglykolen gut löst. Um therapeutisch wirksame Konzentrationen zu erreichen, wird daher den handelsüblichen Präparaten meistens ein Netzmittel auf Polyglykolbasis zugesetzt. Der pH-Wert einer wässerigen Furacinlösung liegt bei 6.

Tween 80, ein neutrales Polyglykoldetergens, ließen wir mitlaufen, um vorerst etwas über das gegenseitige Verhalten von Sorbacel und einem Vertreter der modernen Netzmittel zu erfahren. Ein solches Netzmittel wäre – bei gutem Abschneiden in diesen Versuchen – eventuell zur Verbesserung der Löslichkeitsverhältnisse in Wasser schwer löslicher antibakterieller Zusätze sowie, dank der Schleppwirkung, als wirkungssteigerndes Adjuvans denkbar. Auch eine Steigerung der bisher eher geringen Benetzbarkeit des Sorbacels wäre dank einem derartigen Zusatz zu erwarten, sind doch die absorptiven Eigenschaften von Verbandmaterialien neuerdings in ähnlicher Weise verbessert worden (Bryce und Savage 117).

Die Konzentrationen der Zusätze wurden an Hand der US Pharmacopoe 1950, der Literatur sowie der US-«New and non official Remedies 1952» festgelegt. Selbstverständlich wurde dabei der Versuchscharakter der Präparate berücksichtigt.

III. DIE FRAGE DER PHARMAKOLOGISCHEN PRÜFUNG RESORBIERBARER TAMPONADEMATERIALIEN

a. Allgemeines

Um über die pharmakologischen Eigenschaften eines resorbierbaren Tamponadematerials Aufschluß zu erhalten, sind Tierversuche notwendig. Diese sollten möglichst mit kleinen, billigen Laboratoriumstieren in Form einfacher Standardtests derart ausgeführt werden können, daß sich

makroskopisch oder mikroskopisch anschauliche und von Nebenerscheinungen möglichst unbeeinflußte Resultate bei geringer Streuung erzielen lassen.

Da uns vor allem die lokale Verträglichkeit, die Resorptionszeit und der hämostatische Effekt der Versuchspräparate interessierten, unterteilten wir die pharmakologischen Experimente zweckmäßigerweise in drei entsprechende Prüfungsarten.

b. Prüfung auf lokale Verträglichkeit

Da bei der bisher geübten operativen Implantation resorbierbarer Materialien die Folgeerscheinungen des Operationstraumas (Nekrosen, Blutungen und Entzündungsreaktionen) mit den durch das Präparat ausgelösten, meist nur geringfügigen Reaktionen in oft unübersehbarer Weise interferierten und häufig zu beträchtlicher Streuung und einiger Unsicherheit führten, suchten wir die operative Implantation durch eine geeignete Injektionsmethode zu ersetzen. Diese sollte ein schonenderes, weitgehend traumafreies und zeitsparendes Einbringen des Materials ins Gewebe ermöglichen, von interferierenden Nebenerscheinungen weitgehend freie Resultate ergeben und daher geringere Streuung aufweisen.

Vorerst handelte es sich darum, die ursprünglich festen resorbierbaren Tamponmaterialien in flüssige, injizierbare Form zu bringen, ohne dadurch an ihrem Aufbau oder ihren Eigenschaften irgend etwas zu ändern. Dies gelang, indem wir eine ca. 10 %ige Suspension des Tamponmaterials in physiologischer Lösung – wir benutzten glukosefreie, keimfiltrierte Tyrodelösung – wie folgt herstellten: Das zu möglichst feinen Teilchen zerschnittene Tamponmaterial wird mit der physiologischen Lösung vermengt und dann das Ganze im Mörser so lange bearbeitet, bis es zu einem homogenen, ziemlich flüssigen Brei wird, der sich mit feiner Nadel spritzen läßt.

Nun mußte noch ein hochempfindliches und feinste Unterschiede in der Reizwirkung gut zur Darstellung bringendes Gewebe gefunden werden. Das subkutane Bindegewebe des Ohres von Albinokaninchen erfüllt diese Anforderungen weitgehend.

Wir spritzten also unsere injizierbar gemachten resorbierbaren Tamponademateralien subkutan ins Kaninchenohr. Diese Methode hat die folgenden Vorteile: Reine Darstellung der Reizwirkung des Materials, geringe Streuung, hohe Empfindlichkeit, Einfachheit, Möglichkeit laufender Kontrolle im durchfallenden und auffallenden Licht.

Die Methode ermöglichte uns, mit drei bis sechs Parallelversuchen auszukommen.

c. Resorptionsversuch

Die Resorption wird an Hand der Auflösung des in geschlossenen Gewebetaschen deponierten Materials beurteilt. Das Depot sollte möglichst weit von der oberflächlichen Wunde entfernt liegen, damit bei eventueller Störung der Wundheilung keine Beeinflussung der Resorptionsvorgänge eintritt.

Wir übernahmen unverändert eine Methode, die schon früher zur Prüfung des Resorptionsverhaltens des Sorbacels verwendet worden war und die im Prinzip eine Vereinfachung des von LATTES und FRANTZ (118) angegebenen Vorgehens darstellt: Als Versuchstiere dienen junge, weiße Ratten. Ausgehend von einem medianen, ca. 2 cm langen Hautschnitt über dem Sacrum wird mit stumpfem Instrument je eine subkutane Tasche am linken resp. rechten Oberschenkel geschaffen und dort das Versuchs- resp. Vergleichspräparat blutfrei und trocken deponiert. Entfernung der Hautwunde vom Implantat: Je ca. 3 cm. Die Wunde über dem Sacrum wird mit Michelklammern geschlossen und mit Collodium bedeckt. Nach 1, 2, 4, 7, 14, 21 und 28 Tagen werden bei jedem Präparat vier oder mehr Tiere – je nach Streuung – getötet und die Befunde erhoben.

d. Hämostaseversuch

Um die blutstillenden Eigenschaften der verschiedenen Präparate untereinander vergleichen zu können, wurde folgender einfacher Test ausgeführt: Auf die Wunden der exteriorisierten und mit Scherenschlag an beiden Polen flächig angeschnittenen Rattenmilz werden Versuchs- resp. Vergleichspräparate in doppelter Schicht aufgelegt und mit Fließpapier in Intervallen so lange betupft, bis das Papier vom Blut nicht mehr verfärbt wird. Daraus ergibt sich die Blutungszeit. Die Präparate werden – je nach Streuung – in vier oder mehr Parallelversuchen geprüft.

IV. ERGEBNISSE VON EXPERIMENTELLEN PRÜFUNGEN EINIGER SORBACELIMPRÄGNATIONEN

Experimentell geprüft wurden folgende 9 Sorbacelpräparate sowie 2 Vergleichsprodukte:

1. Oxyzellulose (nicht neutralisiert)
2. Sorbacel (neutralisierte Oxyzellulose)
3. Jodoform-Sorbacel, enthaltend ca. 60 % Jodoform
4. Sulfonamid-Sorbacel, enthaltend ca. 60 % Sulfonamidgemisch
5. Bacitracin-Sorbacel, enthaltend ca. 6600 E/g Bacitracin
6. Chloromycetin-Sorbacel, enthaltend ca. 24 % Chloromycetin
7. Tyrothricin-Sorbacel, enthaltend ca. 1,3 % Tyrothricin
8. Tween-80-Sorbacel, enthaltend ca. 50 % Tween 80
9. Furacin-Sorbacel, enthaltend ca. 1,3 % Furacin
10. Furacin-Tween-80-Sorbacel, enthaltend ca. 1,3 % Furacin resp. 6,5 % Tween 80
11. Gelatineschwamm, enthaltend Thymol und Thrombin.

Unter unseren beschriebenen Versuchsbedingungen ergaben sich die in der Tabelle zusammengestellten Resultate.

Lokale Verträglichkeit: Während im Resorptionsversuch alle geprüften Präparate gut vertragen wurden, zeigte das speziell auf Gewebeverträglichkeit ausgerichtete Experiment doch gewisse Unterschiede im Verhalten der verschiedenen Materialien: Jodoform-Sorbacel, Sulfonamid-Sorbacel, Bacitracin-Sorbacel, Chloromycetin-Sorbacel, Tween-80-Sorbacel und Furacin-(Tween)-Sorbacel verhielten sich nicht anders wie gewöhnliches Sorbacel, welches eine ca. 14 Tage dauernde leichtere entzündliche Reaktion auslöste, die nach 30–60 Tagen in restitutio ad integrum abheilte, während Tyrothricin-Sorbacel eine etwas intensivere, länger als 20 Tage dauernde entzündliche Reaktion hervorrief. Ein vergleichsweise geprüftes Oxyzellulosepräparat erzeugte sofort eine anämische Zone im Depotbereich, die nach ca. 7 Tagen nekrotisiert war und bald nachher abgestoßen wurde (Fig. 1, 2 und 3). Das ebenfalls vergleichsweise geprüfte Gelatinepräparat führte lediglich zu einer 1–2 Tage dauernden Hyperämie des ganzen Ohres.

Resorptionszeit: Die Resorptionszeit der Sorbacelimprägnationen Sulfonamid-Sorbacel, Bacitracin-Sorbacel, Chloromycetin-Sorbacel, Tyrothricin-Sorbacel, Tween-80-Sorbacel und Furacin-(Tween)-Sorbacel ent-

Präparat	*Gewebeverträglichkeit* – schlecht ± mäßig + gut ++ sehr gut	*Resorptionsdauer* Tage	*Bakteriostatische Wirkung* – keine ± schwache + gute	*Blutstillung* Mittlere Blutungszeit in Minuten	*Mechanische und physikalische Eigenschaften* – schlecht ± mäßig + gut ++ sehr gut	*Geschmack* ○ geschmacksfrei – schlecht ± nicht gut + nicht unangenehm
1. Oxyzellulose	(Nekrosen) –	ca. 2	.	2	(nicht reißfest, zerreibbar) –	+
2. Sorbacel (als Kontrolle)	(vorübergehende entzündliche Reaktion) +	ca. 2	–	2	(s. Text) +	○
3. Jodoform-Sorbacel, (als Vergleichspräparat)	(idem Sorbacel) +	Sorbacel 2 Jodoform 21–28	–	2	(entweder stäubend oder eher feucht und leicht zerreißbar) ±	±
4. Sulfonamid-Sorbacel	(vorübergehende schwächere entzündliche Reaktion +	2	±	.	(steifbrücklig, ähnlich Gipsbinden) ±	±
5. Bacitracin-Sorbacel	(idem Sorbacel) +	2	±	.	(idem Sorbacel) +	–
6. Chloromycetin-Sorbacel	(idem Sorbacel) +	2	+	2	(idem Sorbacel) +	–
7. Tyrothricin-Sorbacel	(intensivere entzündliche Reaktion ±	2	–	2	(idem Sorbacel) +	+
8. Tween-80-Sorbacel	(idem Sorbacel) +	2	.	2	(besser benetzbar als Sorbacel, etwas geschmeidiger) ++	±
9. Furacin-Sorbacel 10. Furacin-Tween-80-Sorbacel	(idem Sorbacel) +	2	+ (10 etwas wirksamer als 9)	2	(idem Sorbacel) + (besser benetzbar als Sorbacel, etwas geschmeidiger) ++	±
11. Gelatineschwamm (mit Thrombin und Thymol)	(Hyperämie) ++	.	.	.	(trocken/schwer formbar) ±	○
Verbandgaze	.	.	.	25	.	.

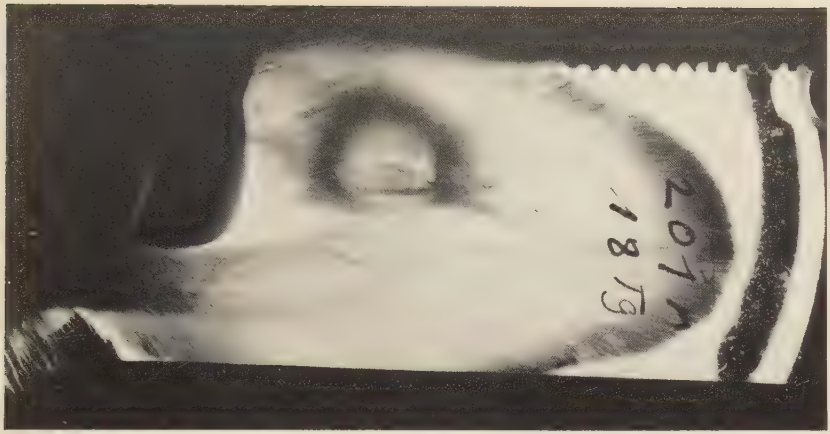


Fig. 1. Oxyzellulosedepot nach 18 Tagen: Scheibenförmiges, nekrotisches Stück von ringförmig proliferierendem Gewebe umgeben (Durchlichtaufnahme).

Fig. 2. Nach 54 Tagen: Defekt am Oxyzelluloseohr durch Abfall des nekrotischen Stückes. Das anderseitige Sorbacelkontrollohr wieder im ursprünglichen Zustand. (Kontrollmarke des Tieres am linken Ohr etwas sichtbar).

Fig. 3. Defekt durch Oxyzellulose nach 54 Tagen, vergrößert.

spricht jener des reinen Sorbacels und dauert 1–2 Tage. Beim Jodoform-Sorbacel fiel auf, daß Jodoform- und Sorbacelanteil unabhängig voneinander resorbiert werden. Während der Sorbacelteil nach den normalen 1–2 Tagen verschwunden ist, war Jodoform nach 21–28 Tagen noch festzustellen.

Bakteriostaseversuch: In diesen Versuchen konnte festgestellt werden, daß die unter den Versuchsbedingungen wirksamen Substanzen ihre Aktivität durch Sorbacel nicht verlieren: Die bakteriostatische Wirkung bleibt genau gleich. Blankes Sorbacel war bakteriostatisch ebensowenig wirksam, wie das mit dem schwer löslichen Jodoform imprägnierte Sorbacelpräparat. Überrascht hat uns die fast vollständige Wirkungslosigkeit unseres Tyrothricin, das mit und ohne Sorbacel, mit und ohne das Netzmittel Cetylpyridiniumchlorid auf verschiedenartigen, mit Esch. coli, Staph. aureus oder M. albicans beimpften Nährböden geprüft wurde. Das Sulfonamidgemisch war bei einer Verdünnung von ca. 1 : 200 noch wirksam gegen Esch. coli und M. albicans, jedoch unwirksam gegen Staph. aureus. Bacitracin war gegen Staph. aureus mit ca. 66 E/ccm und gegen M. albicans mit 0,06 E/ccm des Nährbodens wirksam, während es gegen Esch. coli wirkungslos blieb. Chloromycetin hatte folgende bakteriostatische Wirkung: 1 : 40000 gegen Esch. coli und Staph. aureus; 1 : 400000 gegen M. albicans. Furacin erwies sich als sehr wirksam und hatte in Kombination mit Tween einen noch ca. 1,3 mal stärkeren Effekt.

Blutstillung: Der blutstillende Effekt von Sorbacel wurde durch die geprüften Zusätze nicht beeinträchtigt. Experimentell konnte die Blutung mit den Sorbacelpräparaten oder Oxyzellulose 10 mal rascher gestoppt werden als mit Verbandgaze.

Mechanisch-physikalische Eigenschaften: Bacitracin-Sorbacel, Chloromycetin-Sorbacel, Tyrothricin-Sorbacel und Furacin-Sorbacel waren von reinem Sorbacel nicht zu unterscheiden. Sulfonamid-Sorbacel ähnelte einer Gipsbinde, war also spröde, brüchig und pulverig. Jodoform-Sorbacel war entweder stäubend oder leicht zerreißbar, je nachdem das Glyzerinbindemittel fehlte oder nicht. Da bei den Präparaten Tween-Sorbacel und Furacin-Tween-Sorbacel eine gegenüber den anderen geprüften Materialien bessere Saug- und Haftfähigkeit auf der Wundoberfläche auffiel, prüften wir noch die Benetzbarkeit in einem einfachen Modellversuch: In die Mitte der zu Quadraten geschnittenen Gazestückchen wurde je ein Tropfen mit Methylenblau angefärbtes Wasser gegeben; während nun der Tropfen auf den übrigen Präparaten einige Zeit liegen blieb und

erst nach und nach allmählich aufgesogen wurde, erfolgte beim Tween-Sorbacel, resp. Furacin-Tween-Sorbacel die Absorption des Tropfens fast schlagartig. Da nur die tweenhaltigen Präparate diese Eigenschaft hatten, dürfte das Netzmittel dem Sorbacel eine bessere Benetzbarkeit verleihen.

V. BEWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Überraschend war die Tatsache, daß neutralisierte Oxyzellulose (Sorbacel) von empfindlichen Geweben weit besser vertragen wird als Oxyzellulose. Damit werden einzelne von klinischer Seite gemachte Feststellungen (Hollberg 44, De Pricio 119) experimentell bestätigt. Man ist versucht, die schlechtere lokale Verträglichkeit der Oxyzellulose ihrem Säurecharakter zuzuschreiben. Ob aber diese Eigenschaft schon genügt, in gut gepuffertem und durchblutetem Gewebemilieu Zerstörungen des beschriebenen Ausmaßes zu erzeugen, ist fraglich, und es besteht die Möglichkeit, daß mit der Neutralisation von Oxyzellulose noch weitere ungünstige Faktoren ausgeschaltet wurden.

Die gute Gewebeverträglichkeit des Sorbacels wurde in unseren Versuchen durch keinen der geprüften Zusätze, mit Ausnahme des Tyrothricins, beeinträchtigt.

Die stärkere lokale Reizwirkung des tyrothricinhaltigen Präparates würde dessen klinischen Anwendungsbereich auf solche Gebiete beschränken, wo eine etwas intensivere Reizwirkung belanglos ist. Eine solche Einengung der Anwendungsmöglichkeit wurde aber nicht angestrebt. Daß Tyrothricin bakteriologisch unwirksam blieb, steht im Gegensatz zu den Feststellungen anderer Autoren (Spielmann 87, Friza et al. 90, Vetter 91).

Da bei der pharmakologischen Prüfung aller übrigen Sorbacelpräparate keine wesentlichen Unterschiede zutage traten, war bei der Bewertung vor allem das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchungen entscheidend.

Bakteriostatisch wirksam waren bei unserer Anordnung der Prüfung einzig Furacin, Chloromycetin, Bacitracin und Sulfonamid, deren Aktivität durch Sorbacel nicht beeinflußt wurde. Von diesen Substanzen waren Chloromycetin und Furacin am wirksamsten.

Chloromycetin ist relativ gut wasserlöslich, was vermutlich die lokale Depotwirkung beeinträchtigen dürfte, und hat einen schlechten, nachhaltigen Geschmack.

Demgegenüber läßt sich die Löslichkeit des schwerer löslichen Furacins mit Polyglykolnetzmitteln etwas variieren und den Verhältnissen bis zu einem gewissen Grade anpassen. Auch geschmacklich wird Furacin als nicht besonders unangenehm empfunden.

Durch Zusatz von Tween 80 – einem ohne Nachteil mit Sorbacel verwendbaren Polyglykolnetzmittel – zum Furacin-Sorbacel wurde nicht nur die bakteriostatische Aktivität des Furacins verstärkt, sondern auch die Benetzbarkeit und Saugkraft sowie die Haftfähigkeit dieses Sorbacelpräparates auf der Wundoberfläche deutlich verbessert, was für ein resorbierbares Tamponadematerial von Vorteil ist. Die mechanischen Eigenschaften, insbesondere die Reißfestigkeit des Sorbacelträgers, wurden durch diesen Zusatz nicht merklich verändert. Wir hatten sogar den Eindruck, daß mit Tween behandeltes Sorbacel geschmeidiger im Griff wurde.

Die Kombination «Furacin-Tween 80-Sorbacel» erscheint uns also von allen bisher geprüften Sorbacelpräparaten die günstigste und wohl aussichtsreichste für die klinische Erprobung.

Der von anderer Seite an ein künftiges resorbierbares Tamponadematerial gestellten Forderung, insbesondere nach bakteriostatischer Wirkung, zusammen mit nachhaltiger Blutstillung, großer Saugkraft und Haftfähigkeit (Frank und Rosenberger 120, Jenkins et al. 18), wurde mit diesem gegenwärtig in Gazeform vorliegenden Präparat weitgehend entsprochen.

erst nach und nach allmählich aufgesogen wurde, erfolgte beim Tween-Sorbacel, resp. Furacin-Tween-Sorbacel die Absorption des Tropfens fast schlagartig. Da nur die tweenhaltigen Präparate diese Eigenschaft hatten, dürfte das Netzmittel dem Sorbacel eine bessere Benetzbarkeit verleihen.

V. BEWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Überraschend war die Tatsache, daß neutralisierte Oxyzellulose (Sorbacel) von empfindlichen Geweben weit besser vertragen wird als Oxyzellulose. Damit werden einzelne von klinischer Seite gemachte Feststellungen (Hollberg 44, De Pricio 119) experimentell bestätigt. Man ist versucht, die schlechtere lokale Verträglichkeit der Oxyzellulose ihrem Säurecharakter zuzuschreiben. Ob aber diese Eigenschaft schon genügt, in gut gepuffertem und durchblutetem Gewebemilieu Zerstörungen des beschriebenen Ausmaßes zu erzeugen, ist fraglich, und es besteht die Möglichkeit, daß mit der Neutralisation von Oxyzellulose noch weitere ungünstige Faktoren ausgeschaltet wurden.

Die gute Gewebeverträglichkeit des Sorbacels wurde in unseren Versuchen durch keinen der geprüften Zusätze, mit Ausnahme des Tyrothricins, beeinträchtigt.

Die stärkere lokale Reizwirkung des tyrothricinhaltigen Präparates würde dessen klinischen Anwendungsbereich auf solche Gebiete beschränken, wo eine etwas intensivere Reizwirkung belanglos ist. Eine solche Einengung der Anwendungsmöglichkeit wurde aber nicht angestrebt. Daß Tyrothricin bakteriologisch unwirksam blieb, steht im Gegensatz zu den Feststellungen anderer Autoren (Spielmann 87, Friza et al. 90, Vetter 91).

Da bei der pharmakologischen Prüfung aller übrigen Sorbacelpräparate keine wesentlichen Unterschiede zutage traten, war bei der Bewertung vor allem das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchungen entscheidend.

Bakteriostatisch wirksam waren bei unserer Anordnung der Prüfung einzig Furacin, Chloromycetin, Bacitracin und Sulfonamid, deren Aktivität durch Sorbacel nicht beeinflußt wurde. Von diesen Substanzen waren Chloromycetin und Furacin am wirksamsten.

Chloromycetin ist relativ gut wasserlöslich, was vermutlich die lokale Depotwirkung beeinträchtigen dürfte, und hat einen schlechten, nachhaltigen Geschmack.

Demgegenüber läßt sich die Löslichkeit des schwerer löslichen Furacins mit Polyglykolnetzmitteln etwas variieren und den Verhältnissen bis zu einem gewissen Grade anpassen. Auch geschmacklich wird Furacin als nicht besonders unangenehm empfunden.

Durch Zusatz von Tween 80 – einem ohne Nachteil mit Sorbacel verwendbaren Polyglykolnetzmittel – zum Furacin-Sorbacel wurde nicht nur die bakteriostatische Aktivität des Furacins verstärkt, sondern auch die Benetzbarkeit und Saugkraft sowie die Haftfähigkeit dieses Sorbacelpräparates auf der Wundoberfläche deutlich verbessert, was für ein resorbierbares Tamponadematerial von Vorteil ist. Die mechanischen Eigenschaften, insbesondere die Reißfestigkeit des Sorbacelträgers, wurden durch diesen Zusatz nicht merklich verändert. Wir hatten sogar den Eindruck, daß mit Tween behandeltes Sorbacel geschmeidiger im Griff wurde.

Die Kombination «Furacin-Tween 80-Sorbacel» erscheint uns also von allen bisher geprüften Sorbacelpräparaten die günstigste und wohl aussichtsreichste für die klinische Erprobung.

Der von anderer Seite an ein künftiges resorbierbares Tamponadematerial gestellten Forderung, insbesondere nach bakteriostatischer Wirkung, zusammen mit nachhaltiger Blutstillung, großer Saugkraft und Haftfähigkeit (Frank und Rosenberger 120, Jenkins et al. 18), wurde mit diesem gegenwärtig in Gazeform vorliegenden Präparat weitgehend entsprochen.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Übersicht über andere resorbierbare Tamponadematerialien werden die leichter zu handhabenden und billigeren Oxyzellulosepräparate besprochen, jedoch auf die aus deren Säurecharakter sich ergebenden Nachteile hingewiesen. Es wird gezeigt, daß eine neutralisierte Oxyzellulose (Sorbacel) diese mit der sauren Reaktion verbundenen Nachteile nicht mehr aufweist und insbesondere wesentlich besser von empfindlichen Geweben vertragen wird als die zu Nekrosen führenden sauren Präparate.

Um die neutralisierte Oxyzellulose auch für die Verwendung im Knochenbereich sowie in infiziertem Gebiet geeignet zu machen, wurden mit Jodoform, Sulfonamid, Bacitracin, Chloromycetin, Tyrothricin, Tween 80 (ein Polyglykolnetzmittel), Furacin und Furacin-Tween 80 imprägnierte Sorbacelpräparate experimentell geprüft und folgende Ergebnisse festgehalten:

1. Lokale Verträglichkeit, Resorptionsdauer und hämostatischer Effekt des Sorbacels werden durch die geprüften Zusätze – mit Ausnahme des Tyrothricins – nicht wesentlich beeinflußt. Tyrothricin-Sorbacel hat eine intensivere gewebsreizende Wirkung.
2. Die bakteriostatische Aktivität der wirksamen Zusätze wird durch Sorbacel nicht beeinflußt.
3. Von allen geprüften Zusätzen waren einzig Chloromycetin und Furacin bakteriostatisch gut wirksam.
4. Das mit Tween 80 imprägnierte Furacin-Sorbacel ist bakteriostatisch wirksamer als tweenfreies Furacin-Sorbacel. Überdies weist Furacin-Tween-Sorbacel eine deutlich bessere Saugkraft und Haftfähigkeit auf als alle übrigen tweenfreien Sorbacelpräparate, Sorbacel inbegriffen.
5. Furacin-Tween-Sorbacel entspricht experimentell weitgehend den bisher an ein künftiges resorbierbares Tamponadematerial gestellten Forderungen.

Die Tierversuche wurden unter Leitung von Dr. E. Eichenberger im Forschungsinstitut der Dr. A. Wander A. G., Bern, durchgeführt.

D. LITERATURVERZEICHNIS

1 Fonio, A., Corresp. f. Schw. Ärzte *13* (1913)
2 Light, R., J. of Neurosurg. *2*, 414 (1945)
3 Tidrick, R., Transact. Amer. Acad. of Opht. a. Otolaryng. *52*, 20 (1947)
4 Matthes, M., Med. Klin. (Berlin) *48*, 1483 (1953)
5 Putnam, T., Ann. Surg. *118*, 127 (1943)
6 Umbach, W. und Hummel, K., Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. *277*, 258 (1953)
7 Lesser, M., Drug and Cosmetic Ind. *60*, 327 (1947)
8 Frantz, V. and Lattes, R., JAMA *129*, 798 (1945)
9 Ingraham, F. and Bailey, O., J. of Neurosurg. *1*, 171 (1944)
10 Ingraham, F. and Bailey, O., JAMA *126*, 680 (1944)
11 Ingraham, F. and Bailey, O., J. of Neurosurg. *1*, 23 (1944)
12 Gwinn, Grimm, Ferber, JADA *35*, 7 (1947)
13 Mitchell, D., JADA *33*, 1287 (1946)
14 Kuhlendahl, H. und Hensell, Zentralbl. f. Chir. *77*, 1021 (1952)
15 Correl, J. and Wise, E., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. *58*, 233 (1945)
16 Light, R. and Prentice, H., J. of Neurosurg. *2*, 435 (1945)
17 Gueukdjian, S., Praxis 202 (1953)
18 Jenkins, H., et al., JAMA *132*, 614 (1946)
19 Jenkins, H. and Clark, J., Arch. of Surg. *51*, 253 (1945)
20 Jenkins, H. and Janda, R., Ann. Surg. *124*, 952 (1946)
21 Gwinn, Grimm, Ferber, JADA *36*, 397 (1948)
22 Bumiller, O., Zahnärztl. Welt *6*, 35 (1951)
23 Ganns, H., Arzneimittelforsch. *8*, 379 (1953)
24 Heuser, H., und Ganns, H., Zahnärztl. Rundschau *62*, 10 (1953)
25 Fischer, H. und Wohlisch, E., Zeitschr. f. Biol. *105*, 198 (1952)
26 Kuhlendahl, H. und Hensell, Zentralbl. f. Chir. *77*, 1021 (1952)
27 Correl, J. and Wise, E., Surg. Gynec. Obstetr. *85*, 211 (1947)
28 Olwin, J. and Wahl, F., Surg. Gynec. Obstetr. *86*, 203 (1948)
29 Scholz, R., Med. Klin. *36*, 1335 (1953)
30 Blaine, G., Ann. Surg. *125*, 102 (1947)
31 Rumble, J. and Eng, L., Brit. dent. J. *86*, 203 (1949)
32 Smith, C., Science *103*, 634 (1946)
33 Frantz, V., Ann. Surg. *127*, 1165 (1948)
34 Chenoweth, M., Ann. Surg. *127*, 1173 (1948)
35 Bice, C., MacMasters, Hilbert, Science *100*, 227 (1944)
36 Jeanmaire, P., Bull. soc. ind. Mulhouse *43*, 334 (1873)
37 Yackel, E. and Kenyon, W., J. Amer. Chem. Soc. *64*, 121 (1942)
38 Unruh, C. and Kenyon, W., J. Amer. Chem. Soc. *64*, 127 (1942)
39 Frantz, V., J. of Neurosurg. *118*, 116 (1943)

40 Seegers, W. and Doub, L., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. *56*, 72 (1944)
41 JADA *37*, 700 (1948) (Editorial)
42 Frantz, V. and Clark, H., Ann. Surg. *120*, 181 (1944)
43 Nathan, A., J. oral. Surg. *6*, 116 (1948)
44 Hollberg, O., JAMA *148*, 355 (1952)
45 Lattes, R. and Frantz, V., Ann. Surg. *124*, 28 (1946)
46 Fish, G., The J. of Urology *56*, 375 (1946)
47 Gwinn, Grimm, Ferber, JADA *36*, 155 (1948)
48 Eichenberger, E., Pers. Mitteilung (1953)
49 Makowsky, L. und Knoblauch, H., Die Medizinische *15*, 500 (1952)
50 Raymond et Trotot, P., Rev. neurologique *79*, 427 (1947)
51 Cronkite, E. et al., War Med. *5*, 80 (1944)
52 Woodward, F. and Holt, T., Arch. Otolaryngol. *47*, 155 (1948)
53 Anderson, J., Minnesota Med. *31*, 369 (1948)
54 Anderson, J. and Intyre, A., Science *104*, 301 (1946)
55 Maeth, H., Dent. Dig. *52*, 669 (1946)
56 Buchman, J. and Blair, J., J. of Bone a. Joint Surg. *29*, 650 (1947)
57 Knoblauch, H., Bruns' Beitr. z. klin. Chir. *185*, 163 (1952)
58 Musiani, U., Minerva urol. *5*, 105 (1953)
59 Giordano, L. e Rigotti, E., Minerva urol. *5*, 255 (1953)
60 Rehn, J., Langenbecks Arch. klin. Chir. *275*, 116 (1953)
61 Wolf, H., Helvet. chir. acta *20*, 253 (1953)
62 Belot, F., Bull. Soc. clin. de l'Hôp. civ. Charleroi *4*, 201 (1953)
63 Bauer, K., Fortschr. Med. *71*, 145 (1953)
63a Weichmann, M., Beih. z. Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. *4*, 52 (1953)
64 Vigoni, M., Bruxelles Méd. *34*, 139 (1954)
65 Diradourian, Z., Diss., Düsseldorf (1953)
66 Bliss and Long, Year Book drug ther. *41* (1952)
67 Dowling, H. and Lepper, M., JAMA *151*, 811 (1953)
68 Jawetz, E. and Gunnison, J., JAMA *150*, 639 (1952)
69 Powell, H., Culbertson, C. et al., Antib. Chemother. *3*, 701 (1953)
70 Fust, B., Therapie der Lungentuberkulose, 4. Lieferung Bern (1953)
71 JAMA *151*, 1515 (1953) (Editorial)
72 Caldwell, J., JADA *46*, 135 (1953)
73 Grossman, L. and Christian, C., J. of Dent. Res. *31*, 42 (1952)
74 Bruce, C. and Mitchell, J. Amer. Pharm. Assoc. *39*, 483 (1950)
75 Levin, J., JAMA *147*, 815 (1951)
76 (USNNR) US. New a. Nonoff. Remedies (1952)
77 Alexander, A., JADA *45*, 622 (1952)
78 Hotchkiss, D. and Dubos, J., J. of Biol. Chem. *141*, 155 (1941)
79 Hotchkiss, D. and Dubos, J., J. of Biol. Chem. *132*, 791 (1940)
80 Hotchkiss, D., J. of Biol. Chem. *141*, 171 (1941)
81 Christensen, H. et al., J. of Biol. Chem. *141*, 187 (1941)

82 Tishler, M. et al., J. of Biol. Chem. *141*, 197 (1941)
83 Foley, E., et al., J. of Labor. and Clin. Med. *32*, 1136 (1947)
84 (USNNR) US. New a. Nonoff. Remedies (1952)
85 Oestern, M., Langenbecks Arch. f. klin. Chir. *274*, 444 (1953)
86 Reilly, J., Presse méd. *56*, 107 (1948)
87 Spielmann, H., Dtsch. med. Wschr. *77*, 174 (1952)
88 Prévot, A., Comptes rend. Soc. Biol. *141*, 264 (1947)
89 Sevin, A. et al., Ann. Inst. Pasteur *73*, 926 (1947)
90 Friza, F. et al., Wien. klin. Wschr. *61*, 801 (1949)
91 Vetter, R., Münch. med. Wschr. *95*, 823 (1953)
92 Francis, A., Lancet *242*, 408 (1942)
93 Zumkeller, R., Praxis *42*, 316 (1953)
94 Lammers, T. und Sachs, H., Zahnärztl. Welt *6*, 455 (1951)
95 Vonderbank, H., Arzneimittelforsch. *2*, 494 (1952)
96 Freyberger, P., Österr. Zeitschr. f. Stomatol. *50*, 159 (1953)
97 Wuelffing, C., Zahnärztl. Welt *8*, 119 (1953)
98 Fabian, W. und Berger, U., Zahnärztl. Rundschau *62*, 430 (1953)
99 Port, T., Zahnärztl. Rundschau *62*, 321 (1953)
100 Rankin, L., Ann. J. of Surg. *65*, 391 (1944)
101 Motti, F., Praxis *42*, 293 (1953)
102 (USNNR) US. New a. Nonoff. Remedies (1952)
103 Blake, F., Amer. Lect. in Tests a. Techniques (1951)
104 Taylor, E., J. of Pharmacy and Pharmacology *5*, 254 (1953)
105 Dodd, M. et al., J. Pharmacol. Exper. Therap. *82*, 11 (1944)
106 Krantz, C. et al., J. Pharmacol. Exper. Therap. *85*, 324 (1945)
107 Main, R., J. Amer. Pharm. Assoc. *36*, 317 (1947)
108 Green, M., Arch. Biochem. *10*, 397 (1949)
109 (USP) US. Pharmacopoe (1950)
110 (USNNR) US. New a. Nonoff. Remedies (1952)
111 Boehringer, C. & Söhne GmbH, Mannheim (D), Prospekt (1953)
112 Dodd, M., J. Pharmacol. Exper. Therap. *86*, 311 (1946)
113 Green, M., Proc. Soc. exper. Biol. Med. *64*, 57 (1947)
114 Downing, J. et al., JAMA *133*, 299 (1947)
115 Lynch, F., JAMA *133*, 305 (1947)
116 Baumann, E., Schw. med. Wschr. *82*, 1141 (1952)
117 Bryce, M. and Savage, R., J. of Pharmacy a. Pharmacology *5*, 911 (1953)
118 Lattes, R. and Frantz, V., Ann. Surg. *121*, 894 (1945)
119 De Pricio, C., JAMA *148*, 118 (1952)
120 Frank, P. und Rosenberger, H., Beitr. z. klin. Chir. *186*, 449 (1953)
121 Hertz de Benedetti, im Druck
122 Blaine, G., The Med. Press *109*, 166 (1947)